

Renata Zajączkowska^{1, 2}, Wojciech Leppert^{3, 4}, Jerzy Wordliczek^{1, 2}¹Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie²Poradnia Leczenia Bólu, Szpital Uniwersytecki w Krakowie³Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu⁴Zakład Badań nad Jakością Życia, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

Ból kostny u chorych na nowotwory — co wiadomo o mechanizmach jego powstawania?

Bone pain in cancer patients — what is known about its pathomechanisms?

Streszczenie

Kości stanowią trzecią pod względem częstości, po płucach i wątrobie, lokalizację przerzutów u chorych na nowotwory. Wiele nowotworów, między innymi nowotwory piersi, prostaty, płuc i nerek ma silną predylekcję do tworzenia przerzutów do kości. Ich następstwem jest ból, hiperkalcemia, patologiczne złamania, niestabilność kręgosłupa i ucisk rdzenia kręgowego lub innych struktur układu nerwowego, ograniczone możliwości poruszania się oraz gorsze rokowanie pacjentów. Ból spowodowany przerzutami nowotworu do kości wykazuje cechy bólu przewlekłego o złożonym, unikalnym patomechanizmie, z komponentem receptorowym i neuropatycznym. Komponent nocyceptywny jest następstwem działania uwalnianych przez komórki nowotworowe i komórki macierzy kostnej substancji algogennych (powodujących ból), kwasicy wywołanej przez niszczące kości osteoklasty oraz destabilizacji i złamań kości. Komponent neuropatyczny bólu kostnego jest konsekwencją niszczenia przez rozrastający się nowotwór struktur układu nerwowego i zakończeń nerwowych, które unerwiają tkankę kostną, uwalniania mediatorów, które powodują uwrażliwienie (sensytyzację) i aktywację nocyceptorów w kości oraz czynników wzrostu, które prowadzą do patologicznego „pączkowania”, zarówno czuciowych, jak i współczulnych włókien nerwowych oraz powstawania nerwiaków. Nowo „pączkujące” włókna nerwowe obecne w obrębie okostnej, tkanki kostnej i szpiku kostnego posiadają wyjątkową morfologię i gęstość, których nie obserwuje się w zdrowej kości. Opisane mechanizmy prowadzą do rozwoju obwodowej i ośrodkowej sensytyzacji obserwowanej u chorych na nowotwory z przerzutami do kości.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 1: 17–23

Słowa kluczowe: ból kostny, leczenie, patomechanizm, przerzuty do kości

Abstract

Bone is after lung and liver the third most common site of metastatic disease in cancer patients. Many cancer types including breast, prostate, lung, and kidney have a strong predilection to metastasize to bones, which induce pain, pathologic skeletal fractures, spinal instability and compression of the spinal cord or others structures of nervous system, hypercalcemia, decreased mobility and increased mortality. Bone cancer pain is a kind of chronic pain with unique and complicated pathophysiology with both a nociceptive and neuropathic component. The nociceptive component of cancer bone pain is driven by the release of

Adres do korespondencji: Renata Zajączkowska
Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, *Collegium Medicum*,
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
ul. Kopernika 50, 31–501 Kraków
e-mail: renia356@poczta.onet.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 1, 17–23
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

pronociceptive substances produced by tumor and their stromal cells, acidosis caused by bone-destroying osteoclasts, and mechanical destabilization and fracture of the bone. The neuropathic component of cancer bone pain is induced by tumor cell growth which injures and destroys structures of nervous system and distal ends of nerve fibers that normally innervate the bone, by release factors that sensitize and activate bone nociceptors, and release growth factors that drive pathological ectopic sprouting of both sensory and sympathetic nerve fibers and neuroma formation. These newly sprouted nerve fibers which can be observed in the periosteum, mineralized bone, and marrow have a unique morphology, organization, and a high density that is never observed in normal bone. All described mechanisms contribute to peripheral and central sensitization observed in cancer patient with bone metastases.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 1: 17–23

Key words: bone pain, treatment, pathophysiology, bone metastases

Wstęp

Ból kostny jest jednym z najczęstszych rodzajów bólu u chorych na nowotwory [1]. Ocenia się, że około 2/3 pacjentów w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej doświadcza bólu będącego konsekwencją nowotworowej destrukcji kości [2]. Skala problemu jest ogromna, na przykład w USA rocznie ból kostny występuje u około 450 tysięcy pacjentów [3]. Ból kostny u chorych na nowotwory najczęściej jest spowodowany przerzutami do układu kostnego, ponieważ pierwotne nowotwory kości występują rzadko i stanowią około 1,5% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Najczęściej rozpoznawane są przerzuty mnogie, jedynie u 10% chorych występują przerzuty pojedyncze. U chorych na nowotwory przerzuty do kości stwierdzone są klinicznie u 30–70% pacjentów, natomiast, w badaniu autopsyjnym odsetek ten wynosi około 80% chorych [4].

Nowotworowe zmiany przerzutowe do układu kostnego najczęściej (u 70% chorych) zlokalizowane są w kręgach, w kościach miednicy (40%), kościach długich — najczęściej w bliższej części kości udowej (25%), czaszce (15%), rzadziej w żebrach, mostku i bliższej części kości ramiennej. Najczęściej rozsiew następuje drogą krwiopochodną, rzadziej przez naciek z okolicznych tkanek, drogą układu chłonnego i płynu mózgowo-rdzeniowego, przy czym ta ostatnia droga częściej dotyczy dzieci [5].

Kości stanowią trzecią pod względem częstości (po płucach i wątrobie) lokalizację przerzutów nowotworowych. Najczęściej przerzuty do kości występują w przebiegu szpiczaka mnogiego, nowotworów piersi, płuca, prostaty, tarczycy, nerki i jajnika. Nowotwory piersi, płuca i prostaty są łącznie odpowiedzialne za 80% przypadków nowotworowych przerzutów do kości [6]. U 70% pacjentów w okresie ustalania rozpoznania i u 90% wszystkich chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego występują zmiany w układzie kostnym [7]. Lokalizacja i zaawansowanie zmian prze-

rzutowych w kościach nie zawsze koreluje z natężeniem bólu, przy czym niektórzy pacjenci z rozszanymi zmianami kostnymi odczuwają ból o niewielkim lub umiarkowanym natężeniu, podczas, gdy u części chorych z pojedynczymi zmianami występuje ból o silnym i bardzo silnym natężeniu [8].

Charakterystyka kliniczna bólu kostnego u chorych na nowotwory

Najczęstszym objawem klinicznym zmian przerzutowych do kości, często wyprzedzającym pojawienie się zmian radiologicznych, jest ból. U około 20% chorych na nowotwory ból lub patologiczne złamanie kości są pierwszymi objawami rozwijającego się nowotworu. Dolegliwości bólowe pojawiają się na ogół samoistnie i, w zależności od stadium rozwoju choroby mają różne nasilenie: od umiarkowanego do bardzo silnego. Ból kostny ulega nasileniu podczas wykonywania ruchów, często pod wpływem ciepła, u części pacjentów obserwowane są stany podgorączkowe lub gorączka. Dolegliwości bólowe najczęściej nasilają się w nocy. Zazwyczaj stwierdza się bolesność uciskową w okolicy zmiany przerzutowej w kości. W późniejszym okresie, gdy dochodzi do znacznego stopnia destrukcji kości, mogą wystąpić złamania patologiczne, ucisk i uszkodzenie struktur układu nerwowego (rdzenia kręgowego, korzeni nerwowych, spłotów nerwowych lub nerwów obwodowych). Ten ostatni mechanizm stanowi jedną z przyczyn komponentu neuropatycznego bólu kostnego u chorych na nowotwory [9].

Z klinicznego punktu widzenia, ból towarzyszący nowotworowej destrukcji kości stanowi połączenie bólu podstawowego i przebijającego. Ten ostatni określany jest jako czasowe nasilenie bólu u chorych, u których występuje stabilny i skutecznie leczony ból podstawowy [10]. Ból przebijający może mieć charakter:

- spontaniczny — pojawia się wówczas w spoczynku, bez ewidentnych czynników wyzwalających,
- incydentalny, kiedy wywołany jest przez różne czynniki, najczęściej przez ruch [11]. Obserwacje

pacjentów z przerzutami do kości w codziennej praktyce klinicznej wykazują, że ból przebijający stanowi zazwyczaj znacznie większy problem terapeutyczny, w porównaniu do bólu podstawowego. Fakt ten wynika nie tylko ze względów epidemiologicznych — ból przebijający występuje u około 75% chorych z bólem kostnym, ale także z powodu charakterystyki czasowej tego rodzaju bólu: u ponad połowy chorych bardzo szybki początek (poniżej 5 minut) i krótki czas trwania (poniżej 15 minut), jego nieprzewidywalności, silnego natężenia i istotnego negatywnego wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie i jakość życia pacjentów [3].

Mechanizmy bólu kostnego u chorych na nowotwory

Ból kostny u chorych na nowotwory ma złożony mechanizm i jest następstwem wzajemnych interakcji pomiędzy komórkami nowotworowymi a unerwiającymi kość włóknami układu nerwowego. Ból kostny obejmuje mechanizmy zapalne i neuropatyczne, które są modyfikowane zarówno na poziomie tkanek i nerwów obwodowych, jak i wyższych pięter układu nerwowego (rdzeń kręgowy, mózgowie).

Proces zapalny jest następstwem uszkodzenia kości przez rozrastający się guz przerzutowy lub zmianę pierwotną i uwalnianie z komórek nowotworowych i immunologicznych mediatorów stanu zapalnego, między innymi cytokiny, prostaglandyny, bradykininę, serotoninę, substancję P i jony wodorowe (H⁺). Przyczyny bólu kostnego obejmują wzrost ciśnienia śródkostnego, niestabilność mechaniczną uszkodzonych kości i złamania patologiczne.

Składowa neuropatyczna bólu kostnego jest konsekwencją:

- uszkodzenia struktur układu nerwowego, do którego dochodzi w następstwie ucisku lub naciekania przez nowotwór struktur obwodowego i/lub ośrodkowego układu nerwowego;
- uszkodzenia struktur układu nerwowego w następstwie patologicznych złamań kości;
- patologicznego rozrostu sieci nowych włókien nerwowych (ang. *sprouting*) i tworzenia nerwiaków;
- leczenia przyczynowego choroby nowotworowej (najczęściej chemio- i radioterapii).

Interesujące, że wystąpienie i natężenie bólu kostnego nie zawsze jest proporcjonalne do liczby i rozmiarów zmian przerzutowych: część zmian może nie powodować lub wywołuje łagodny ból, natomiast inne pomimo, iż mają charakter pojedynczy lub niewielkie rozmiary powodują bardzo silne dolegliwości bólowe, także przy braku patologicznych złamań. Taka różnorodność objawów jest wynikiem różnego udziału

mechanizmów ośrodkowych i obwodowych oraz indywidualnych możliwości ograniczania obwodowej aktywności przez ośrodkowe układy modulujące, które różnią się u poszczególnych chorych [12].

Wystąpienie przerzutów do kości stanowi złożony, wieloetapowy proces. Obejmuje on:

- rozrost ogniska pierwotnego i angiogenezę prowadzącą do powstania sieci naczyń krwionośnych,
- oddzielenie komórek nowotworu od ogniska pierwotnego i przedostanie się do krwi dzięki powstałej w procesie angiogenezy sieci naczyń krwionośnych,
- przedostanie się komórek nowotworu z układu naczyniowego do miejsca docelowego, czyli do kości,
- namnażanie komórek nowotworowych w miejscu przerzutu i postępujące uszkodzenie kości w następstwie aktywacji linii komórkowych (przede wszystkim osteoklastów i osteoblastów), uwalniania mediatorów, czynników wzrostowych i miejscowej kwasicy (tak zwane „błędne koło” między komórkami nowotworowymi, a lokalnym środowiskiem kostnym) [6].

Zarówno szpik kostny, jak i zmineralizowana część kości oraz okostna są dobrze unerwione. Po osiedleniu w kości, komórki nowotworowe dzielą się, a rozrastająca się masa nowotworu powoduje uszkodzenie wymienionych tkanek. Ponadto, ze zrekrutowanych komórek zapalnych (makrofagów, neutrofili i limfocytów T) uwalnianych jest wiele mediatorów, których efektorami są komórki budujące kość i nowotworowe oraz włókna nerwowe zaopatrujące kości [13]. W prawidłowych warunkach fizjologiczna przebudowa (ang. *remodelling*) kości oparta na równowadze pomiędzy kościotwórczym działaniem osteoblastów, a ich resorpcją przez osteoklasty. Równowaga ta ulega istotnemu zaburzeniu w przebiegu nowotworowej transformacji kości. Niezależnie od rodzaju przerzutów nowotworowych (osteoklastyczne, osteoblastyczne, mieszane — tabela 1) dochodzi do postępującego uszkodzenia prawidłowej struktury, osłabienia stabilności i odporności mechanicznej kości, co może prowadzić do wystąpienia złamań patologicznych ze wszystkimi negatywnymi konsekwencjami.

W procesie powstawania przerzutów nowotworowych do kości zasadniczą rolę odgrywa komunikacja pomiędzy atakującymi kość komórkami nowotworowymi, a komórkami budującymi macierz kostną i włóknami nerwowymi unerwiającymi kości. Komórki nowotworowe nie uszkadzają tkanki kostnej bezpośrednio, a głównie poprzez aktywację układu RANKL/RANK: produkują RANKL (*Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand* — ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik NF- κ B), który po połączeniu z receptorami RANK (*Receptor Activator for Nuclear*

Factor κB — receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κB) zlokalizowanymi na powierzchni osteoklastów zapoczątkowuje ich proliferację, dojrzewanie, co inicjuje działanie uszkodzające kości. RANKL jest białkiem należącym do cytokin z rodziny czynników martwicy nowotworów produkowanym poza komórkami nowotworowymi, także przez linię osteoblastyczną komórek (dojrzałe osteoblasty i ich prekursorzy) oraz przez zaktywowane limfocyty T. Na jego ekspresję wpływa wiele czynników, między innymi cytokiny: interleukiny 1, 6 i 11 (IL-1, IL-6, IL-11), TNF- α (*Tumor Necrosis Factor* — α — czynnik martwicy guza alfa), glikokortykosteroidy, parathormon, witamina D3. Połączenie RANKL z RANK odgrywa prawdopodobnie kluczową rolę w procesie proliferacji, różnicowania i dojrzewania osteoklastów, co znalazło implikacje kliniczne. W ostatnich latach do terapii wprowadzono denosumab, który jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2 skierowanym przeciwko RANKL. Denosumab wiąże się z RANKL z dużym powinowactwem i swoistością, zapobiega aktywacji receptora RANK na powierzchni osteoklastów i ich prekursorów, dzięki czemu hamuje ich powstawanie, proliferację i przeżycie, zmniejszając wywołaną przez osteoklasty resorpcję kości. W wielu badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność denosumabu w leczeniu bólu, zmniejszenie częstości złamań patologicznych, poprawę codziennego funkcjonowania i jakości życia chorych z rozsiewem nowotworowym do układu kostnego [14].

Inwazja komórek nowotworu do kości powoduje rekrutację i aktywację osteoblastów i osteoklastów. Te ostatnie produkują prowadzące do kwasicy jony wodorowe (H⁺), a także kolagenazy i proteazy, które przyczyniają się do demineralizacji kości i uszkodzenia protein macierzy kostnej. Dodatkowo osteoblasty produkują szereg czynników wzrostowych: MCSF (*Macrophage Colony Stimulating Factor*) i opisany powyżej RANKL, które stymulują syntezę i dojrzewanie osteoklastów. Osteoblasty i komórki macierzy kostnej uwalniają wiele mediatorów, które przyciągają komórki nowotworowe do miejsca inwazji w kości. Należą do nich między innymi integryny ($\alpha 4 \beta 1$ -*Vascular Cell Adhesion Molecule*) i chemokiny (CXCL12, CXCR4, BMPs). Poza oddziaływaniem na osteoklasty i osteoblasty, komórki nowotworowe wpływają na funk-

cjonowanie wielu innych komórek, w tym płytek krwi (PK), komórek układu immunologicznego, śródbłonna naczyń i komórek nerwowych. Stymulują one angiogenezę warunkującą odżywianie i przeżycie komórek nowotworowych oraz patologiczny rozrost włókien nerwowych będący jedną z przyczyn bólu neuropatycznego towarzyszącego przerzutom nowotworu do kości.

Przerzutowe komórki nowotworowe uwalniają czynniki parakryne, takie jak PTHrP (*Parathyroid Hormone-Related Peptide*) czy interleukinę 6 (IL-6), które także stymulują różnicowanie i aktywację osteoklastów. Osteoklasty produkują z kolei czynniki wzrostowe, między innymi TGF β (*Transforming Growth Factor-beta*) i IGH (*Insulin-like Growth Factor*), które promują rozrost i hamują apoptozę komórek nowotworowych oraz stymulują produkcję przez komórki nowotworowe kolejnych, modyfikujących kości czynników, takich jak PTHrP, prostaglandyna E2 czy interleukina 11 (IL-11). Czynniki te stymulują z kolei osteoklastyczną resorpcję kości w mechanizmie aktywacji opisanego powyżej układu RANK/RANKL. Całość złożonych interakcji pomiędzy atakującymi kości komórkami nowotworowymi, a komórkami macierzy kostnej prowadzi do rozwoju wzajemnie nakręcających się zależności o charakterze błędnego koła, których rezultatem jest postępująca destrukcja kości i rozrost nowotworu [14].

Istotną rolę w procesie nowotworowej destrukcji kości i będącego jej konsekwencją bólu odgrywa lokalna kwasica. Jej źródłem są osteoklasty, które rozpuszczają składniki mineralne budujące kości i uszkodzają macierz organiczną oraz komórki nowotworowe, które w mechanizmie Warburga chroniącym przed wewnątrzkomórkową kwasicą uwalniają jony H⁺ i mleczany na zewnątrz komórki. Jony H⁺ powstające z opisanych powyżej źródeł, pobudzają neurony czuciowe unerwiające kości przez aktywację wrażliwych na kwasicę kanałów jonowych, w pierwszej kolejności TRPV1 (*Transient Receptor Potential Channel — Vanilloid subfamily member 1*) i ASIC3 (*Acid-Sensing Ion Channel 3*). Informacja o aktywacji przekazywana jest następnie do wyższych pięter układu nerwowego przez zwoje korzeni rdzeniowych i rdzeń kręgowy do mózgu, gdzie następuje percepcja bodźców bólowych. Blokada wyżej wymienionych kanałów

Tabela 1. Rodzaje przerzutów nowotworowych i najczęściej wywołujące je nowotwory

Osteoklastyczne	Osteoblastyczne	Mieszane
Rak nerki Szpiczak mnogi Rak płuca (niedrobnokomórkowy) Rak tarczycy	Rak prostaty Rak płuca (drobnokomórkowy)	Rak piersi Nowotwory przewodu pokarmowego

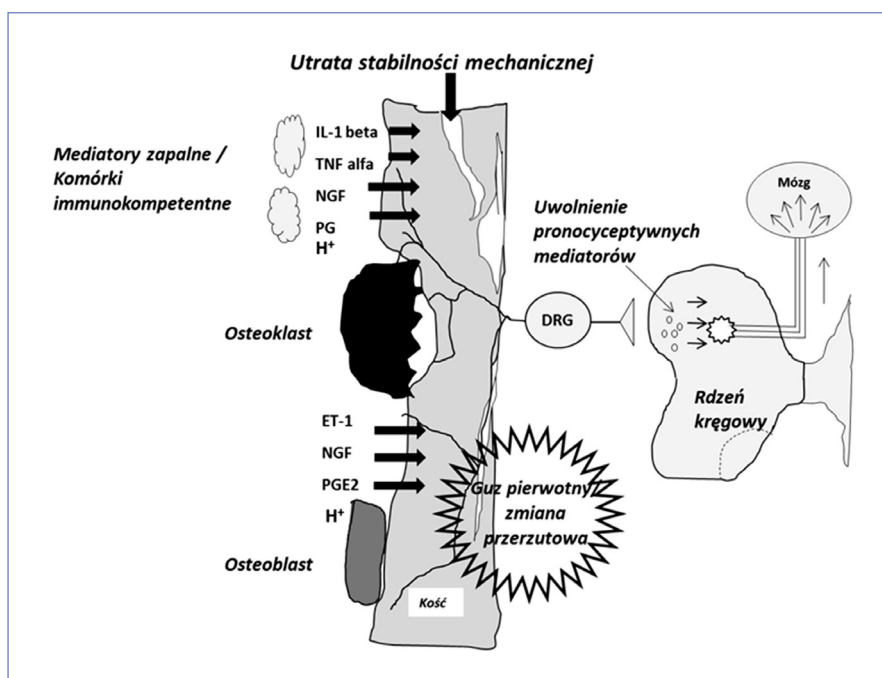
jonowych i receptorów (w tym TRPV1 i ASIC3) wydaje się być interesującym i budzącym nadzieje nowym kierunkiem terapeutycznym [15].

Komórki nowotworowe produkują mediatory: bradykininę, endothelinę, IL-6, GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*), NGF (*Nerve Growth Factor*), TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*), proteazy, z których część powoduje uwrażliwienie (sensytyzację) lub bezpośrednio pobudza receptory zlokalizowane na pierwotnych zakończeniach włókien nerwowych w kościach. Ponadto, inwazja komórek nowotworowych do kości powoduje patologiczny rozrost i tworzenie sieci nowych włókien nerwowych o unikalnej morfologii, organizacji i gęstości 10–70 krotnie przekraczającej gęstość włókien nerwowych w prawidłowej kości. Nowe, patologiczne włókna nerwowe powstają w obrębie okostnej, zmineralizowanej tkanki kostnej i w szpiku kostnym za pośrednictwem mediatorów produkowanych i uwalnianych przez komórki nowotworowe [16, 17].

Uważa się, że w procesie tworzenia sieci nowych, patologicznych włókien nerwowych główną rolę odgrywa czynnik wzrostu nerwów NGF, który należy do rodziny neurotrofin [18]. Jego synteza następuje w tkankach znajdujących się w otoczeniu nerwów, co zapewnia odpowiedni wzrost tkanki nerwowej. W warunkach fizjologicznych do komórek syntetyzujących NGF zaliczane są eozynofile, mastocyty, makrofagi, keratynocyty i komórki Schwanna. W stanach patologii

NGF jest produkowany przez komórki nowotworowe, zapalne i układu immunologicznego. NGF wpływa na komórki docelowe poprzez wiązanie z dwoma rodzajami receptorów błonowych: TrkA specyficznym wyłącznie dla NGF i p75NTR — receptorem wspólnym dla wszystkich neurotrofin. NGF po połączeniu z receptorem TrkA wykazuje wielokierunkowe działania: moduluje uwalnianie neurotransmiterów (miedzy innymi substancji P, CGRP), aktywuje kanały jonowe (w tym TRPV1, ASIC-3, P2X3, kanały sodowe), receptory (miedzy innymi dla bradykininy) i reguluje syntezę cząstek strukturalnych takich, jak neurofilamenty. Ponadto, co niezwykle istotne w aspekcie patomechanizmu bólu kostnego u chorych na nowotwory, NGF jest odpowiedzialny za patologiczny rozrost i reorganizację czuciowych i współczulnych włókien nerwowych oraz tworzenie w ich obrębie struktur nerwiakopodobnych — ten ostatni mechanizm jest najprawdopodobniej odpowiedzialny za występowanie bólu o charakterze przebijającym i za zaostrzenia bólu podczas ruchu u chorych z rozsiewem nowotworu do kości (ryc. 1) [19].

W prawidłowej kości czuciowe i współczulne włókna nerwowe nie posiadają połączeń i są od siebie odseparowane. Patologiczny, nowotworowy rozrost czuciowych i współczulnych włókien nerwowych obserwowany w zajętych przez przerzuty nowotworowe kościach prowadzi do ich reorganizacji i tworzenia połączeń między tymi dwoma rodzajami włókien nerwowych, w efekcie czego bodźce bólowe mogą



Rycina 1. Mechanizmy bólu kostnego u chorych z przerzutami do kości (za zgodą z: Wordliczek J, Zajączkowska R. Mechanizmy powstawania bólu u chorego na nowotwór) [20]

powstawać także w następstwie aktywacji włókien współczulnych [17]. Poznanie powyższych mechanizmów otworzyło drogę do poszukiwań nowych metod leczenia bólu kostnego u chorych na nowotwory. W ostatnim okresie wprowadzono do badań klinicznych tanezumab — ludzkie przeciwciało monoklonalne anti-NGF, które blokuje połączenie NGF z receptorem TrkA, a w konsekwencji hamuje patologiczny rozrost i tworzenie sieci nowych, patologicznych włókien nerwowych oraz zmniejsza natężenie bólu wywołanego przerzutami do kości [9, 14, 15].

Leczenie bólu kostnego u chorych na nowotwory

Leczenie bólu kostnego u chorych na nowotwory jest wielokierunkowe. Obejmuje ono:

- leczenie objawowe (bólu i hiperkalcemii);
- leczenie miejscowe (radioterapia, postępowanie chirurgiczne, zaopatrzenie ortopedyczne);
- leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia, leczenie molekularne, izotopy promieniotwórcze, dwufosfoniany, denosumab).

Farmakoterapia bólu kostnego u chorych na nowotwory powinna być prowadzona zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej WHO i w zależności od natężenia bólu obejmuje:

- nieopiodowe leki przeciwbólowe (paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne), opioidy (słabe, silne),
- adjuwanty analgetyczne (koanalgetyki). Ze względu na znaczący komponent neuropatyczny bólu należy rozważyć dołączenie do terapii pregabaliny lub gabapentyny. U wielu chorych istnieją wskazania do stosowania kortykosteroidów i dwufosfonianów. U około 10% chorych, u których farmakoterapia bólu kostnego jest nieskuteczna, znajdują zastosowanie techniki znieczulenia przewodowego (blokady nerwów i splotów nerwowych, blokady centralne).

Radioterapia stanowi podstawową i skuteczną metodę leczenia przerzutów do kości, którą należy zawsze rozważyć u chorych na nowotwory. Radioterapia pozwala na zmniejszenie natężenia bólu u około 80% chorych, często również udaje się zmniejszyć rozległość zmian nowotworowych w kościach. Wskazania do radioterapii, obejmują także ucisk rdzenia kręgowego i dokonane lub zagrażające złamanie patologiczne [21].

Leczenie chirurgiczne może być rozważane u niektórych pacjentów, a kandydatami do leczenia operacyjnego zmian przerzutowych do kości są chorzy

z patologicznymi złamaniami kości długich i kręgow, które zagrażają uciskiem rdzenia kręgowego i wystąpieniem poważnych powikłań neurologicznych.

Leczenie systemowe obejmuje chemioterapię nowotworów wrażliwych na cytostatyki (między innymi szpiczak mnogi, raka prostaty u mężczyzn, rak jajnika i piersi u kobiet), hormonoterapię nowotworów piersi (przy obecnych receptorach dla estrogenów i/lub progestagenów), gruczołu krokowego oraz radioterapię izotopami (stront, samar). Zmniejszenie natężenia bólu i wydłużenie czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych (*skeletal-related events*) związanych z rozwojem przerzutów osteolitycznych (złamania patologiczne, epizody hiperkalcemii, konieczność stosowania leków przeciwbólowych i radioterapii, ucisk struktur układu nerwowego) zapewnia zastosowanie dwufosfonianów i denosumabu, który jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2 skierowanym przeciwko RANKL.

Podsumowanie

Przerzuty do kości stanowią częste powikłanie rozwoju choroby nowotworowej. Stanowią przyczynę bólu, złamań patologicznych ze wszystkimi konsekwencjami i hiperkalcemii, wywierają negatywny wpływ na codzienne funkcjonowanie i jakość życia pacjentów, pogarszają również rokowanie. Mechanizmy prowadzące do bólu kostnego mają złożony charakter i ewoluują wraz z progresją choroby nowotworowej. Zarówno komórki nowotworowe, jak i komórki macierzy kostnej produkują mediatory, które aktywują kostne nocycceptory i uszkadzają włókna nerwowe oraz czynniki wzrostowe, które są odpowiedzialne za patologiczny rozrost i reorganizację czuciowych i współczulnych włókien nerwowych unerwiających kości, oraz za tworzenie nerwiaków. Całość powyższych procesów prowadzi do rozwoju obwodowej i ośrodkowej sensytyzacji. Wzajemne interakcje przerzutowych komórek nowotworowych i osteoklastów mają charakter samonapędzającego się „błędnego koła”, prowadzącego do niszczenia kości, złamań patologicznych i wystąpienia zwykle, trudnego do leczenia bólu. Wynika stąd oczywisty wniosek konieczności prowadzenia dokładnej oceny klinicznej chorych z bólem kostnym i wdrożenia indywidualnego, dostosowanego do potrzeb pacjentów kompleksowego postępowania terapeutycznego, uwzględniającego zarówno patomechanizm bólu, jak i inne objawy oraz aspekty psychosocjalne i duchowe całościowej opieki sprawowanej nad chorymi i opiekunami.

Piśmiennictwo

1. Zhu XC, Zhang JL, Ge CT, et al. Advances in cancer pain from bone metastasis. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 4239–4245, doi: [10.2147/DDDT.S87568](https://doi.org/10.2147/DDDT.S87568), indexed in Pubmed: [26316696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316696/).
2. Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, et al. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth.* 2008; 101(1): 87–94, doi: [10.1093/bja/aen100](https://doi.org/10.1093/bja/aen100), indexed in Pubmed: [18492671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18492671/).
3. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004; 350(16): 1655–1664, doi: [10.1056/NEJMr030831](https://doi.org/10.1056/NEJMr030831), indexed in Pubmed: [15084698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15084698/).
4. Buga S, Sarria JE. The management of pain in metastatic bone disease. *Cancer Control.* 2012; 19(2): 154–166, indexed in Pubmed: [22487978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487978/).
5. Porter A, David M. Palliative care for bone, spinal cord, brain and liver metastases. W: Gunderson LL, Tepper JE red. *Clinical radiation oncology* Elsevier. ; 2007: 437–457.
6. Smith HS. Painful bone metastases. *Ann Palliat Med.* 2012; 1: 14–31.
7. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Therneau TM, et al. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. *Leukemia.* 2014; 28(2): 398–403, doi: [10.1038/leu.2013.258](https://doi.org/10.1038/leu.2013.258), indexed in Pubmed: [24005246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24005246/).
8. Middlemiss T, Laird BJA, Fallon MT. Mechanisms of cancer-induced bone pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011; 23(6): 387–392, doi: [10.1016/j.clon.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.03.003), indexed in Pubmed: [21683564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683564/).
9. Li BT, Wong MH, Pavlakis N. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2014; 3(1): 1–24, doi: [10.3390/jcm3010001](https://doi.org/10.3390/jcm3010001), indexed in Pubmed: [26237249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26237249/).
10. Portenoy RK, Forbes K, Lussier D, et al. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, et al. ed. *Oxford textbook of palliative medicine.* Oxford University Press; Oxford 2004: 438–458.
11. Colvin L, Fallon M. Challenges in cancer pain management-bone pain. *Eur J Cancer.* 2008; 44(8): 1083–1090, doi: [10.1016/j.ejca.2008.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.03.001), indexed in Pubmed: [18439817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439817/).
12. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol.* 2014; 32(16): 1647–1654, doi: [10.1200/JCO.2013.51.7219](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.7219), indexed in Pubmed: [24799469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799469/).
13. Dushyanthen S, Cossigny DAF, Quan GMY. The osteoblastic and osteoclastic interactions in spinal metastases secondary to prostate cancer. *Cancer Growth Metastasis.* 2013; 6: 61–80, doi: [10.4137/CGM.S12769](https://doi.org/10.4137/CGM.S12769), indexed in Pubmed: [24665208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665208/).
14. Mantyh PW. Bone cancer pain: from mechanism to therapy. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014; 8(2): 83–90, doi: [10.1097/SPC.0000000000000048](https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000048), indexed in Pubmed: [24792411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792411/).
15. Yoneda T, Hiasa M, Nagata Y, et al. Acidic microenvironment and bone pain in cancer-colonized bone. *BoneKey Reports.* 2015; 4, doi: [10.1038/bonekey.2015.58](https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.58).
16. Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, Stake JI, et al. Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer-induced bone pain. *J Neurosci.* 2010; 30(44): 14649–14656, doi: [10.1523/JNEUROSCI.3300-10.2010](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3300-10.2010), indexed in Pubmed: [21048122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21048122/).
17. Bloom AP, Jimenez-Andrade JM, Taylor RN, et al. Breast cancer-induced bone remodeling, skeletal pain, and sprouting of sensory nerve fibers. *J Pain.* 2011; 12(6): 698–711, doi: [10.1016/j.jpain.2010.12.016](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.12.016), indexed in Pubmed: [21497141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497141/).
18. Wordliczek J, Zajączkowska R. Mechanisms in Cancer Pain. *Cancer Pain.* 2013: 47–70, doi: [10.1007/978-0-85729-230-8_5](https://doi.org/10.1007/978-0-85729-230-8_5).
19. Mantyh WG, Jimenez-Andrade JM, Stake JI, et al. Blockade of nerve sprouting and neuroma formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain. *Neuroscience.* 2010; 171(2): 588–598, doi: [10.1016/j.neuroscience.2010.08.056](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.056), indexed in Pubmed: [20851743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20851743/).
20. Wordliczek J, Zajączkowska R. Mechanizmy bólu u chorego na nowotwór. In: Wordliczek J, Dobrogowski J. ed. *Leczenie bólu.* PZWL, Warszawa : 641–661.
21. Leppert W, Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. *Med Paliat Prakt.* 2008; 2: 33–47.